



TITLE:

CXCR3^{high} CD8⁺ T cells with naive phenotype and high capacity for IFN- γ production are generated during homeostatic T-cell proliferation(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ogura(Kato), Aiko

CITATION:

Ogura(Kato), Aiko. CXCR3^{high} CD8⁺ T cells with naive phenotype and high capacity for IFN- γ production are generated during homeostatic T-cell proliferation. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21636>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	小倉（加藤）愛子
論文題目	CXCR3 ^{high} CD8 ⁺ T cells with naive phenotype and high capacity for IFN- γ production are generated during homeostatic T-cell proliferation (IFN- γ 産生能の高い CXCR3 ^{high} ナイーブ型 CD8 陽性 T 細胞が T 細胞の恒常性増殖により産生される)		
(論文内容の要旨)			
<p>免疫系老化は、易感染性、慢性炎症傾向、自己免疫リスクの増大などを主徴とし、加齢に伴い増加する多様な慢性疾患に共通する基盤要因の一つと考えられている。早期かつ顕著に起こる免疫系の加齢変化の一つが T 細胞産生臓器である胸腺の退縮であり、このため免疫細胞の中でも T 細胞が最も加齢の影響を受けるとされる。他方で、ナイーブ型 (Naïve phenotype: NP) T 細胞の産生は胸腺退縮により徐々に低下するものの、T 細胞の恒常性維持に関わるサイトカイン IL-7 と自己 MHC - ペプチド複合体からの弱い TCR 刺激により増殖し、胸腺退縮による数の減少をある程度補完できるため、特にヒトの末梢において細胞数は意外にも比較的高齢まで維持される。しかしながら、感染非依存性に起こるこの恒常性増殖 (Homeostatic proliferation: HP) が長期間継続することによって生じる NP T 細胞の質的・機能的変化については不明な点が多い。本研究では、成獣マウスから胸腺摘出 (Adult thymectomy: ATx) を行うことで HP を促進させるマウスモデルを用い、この点を明らかにすることを目的とした。</p> <p>ATx 後の末梢 T 細胞の数は、STx (Sham surgery) 群に比較して減少する一方、T 細胞分画における Ki67 陽性細胞の割合は有意に増加した。このことから、ATx は HP による T 細胞の加齢変化を早期にかつ増幅して観察するのに適したモデルと考えられた。また ATx マウスの NP CD8 陽性 T 細胞 (NP CD8 T 細胞) は、STx マウスのそれと比較して、TCR 刺激による IFN γ や TNF α の産生が亢進していた。さらに、炎症部位へ遊走するために必要となるケモカイン受容体 CXCR3 を発現する分画が、NP CD8 T 細胞中に増加することが明らかとなった。CXCR3 陽性・陰性分画の機能を比較検討したところ、CXCR3 陽性分画は TCR 刺激後のサイトカイン産生が優位に高かったことから、ATx による NP CD8 陽性 T 細胞のサイトカイン産生能の亢進は、CXCR3 陽性分画が相対的に増加することに起因すると考えられた。さらに、CXCR3 陰性分画をリンパ球減少マウスに移入したところ、HP の誘導と共に CXCR3 陽性分画が出現した。またこの現象は IL-7 欠損マウスへの移入では認められなかった。以上のことから、CXCR3 陽性 NP CD8 T 細胞は、IL-7 依存的に CXCR3 陰性分画から HP により産生されることが明らかになった。</p> <p>次に、CXCR3 陽性 NP CD8 T 細胞が相対的に増加する意義を in vivo にて検討する目的で、イミキモド塗布により Th17 を介した炎症性皮膚疾患を誘導するマウスモデルへの T 細胞移入実験を行った。その結果、CXCR3 陽性分画は炎症反応を顕著に増強したが、CXCR3 陰性分画の移入では同様の変化は認められなかった。以上のことから、CXCR3 の過度な増加は炎症反応を増悪する可能性が示唆された。最後に、ヒトにも同様の細胞が存在する可能性について検証した。健常ヒト末梢血を用いた解析により、TCR 刺激に対して高いサイトカイン産生能を有する CXCR3^{high} NP CD8 T 細胞がヒトにも存在することが明らかになった。さらにその割合は 20 - 30 歳代の比較的若齢であってもある程度の個体差があること、ま</p>			

<p>たマウスと同様、CD8 T 細胞中の NP の割合と逆相関を示すことが確認された。以上の結果から、胸腺退縮により新たな NP T 細胞の産生が低下し HP が起こる過程で、高いサイトカイン産生能を有する CXCR3 陽性 NP CD8 T 細胞が誘導されることが明らかになった。加齢に伴う CXCR3 陽性 NP CD8 T 細胞の相対的な増加は、ナイーブ T 細胞の減少を補完し長期にわたる免疫能の維持に貢献する一方で、炎症傾向の増大にも関与する可能性を強く示唆するものである。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>ナイーブ型（Naïve phenotype: NP）T 細胞の産生は加齢に伴い低下するものの、末梢での恒常性増殖（Homeostatic proliferation: HP）によりその数は補われることが知られている。しかし、HP が長期間継続することによって生じる NP T 細胞の質的・機能的変化については不明な点が多い。本研究では、成獣マウスから胸腺摘出（Adult thymectomy: ATx）を行うことで HP を促進させるモデルを用い、HP によって、ケモカイン受容体 CXCR3 を発現する分画が、NP CD8 T 細胞中で増加することが示された。CXCR3 陽性分画は陰性分画に対し TCR 刺激後のサイトカイン産生が有意に高かった。また炎症性皮膚疾患モデルへの T 細胞移入実験では CXCR3 陽性分画は炎症反応を顕著に増強したが、CXCR3 陰性分画では同様の変化は認められなかった。このことから、CXCR3 陽性細胞の増加は炎症反応を増悪する可能性が示唆された。また、健常ヒト末梢血を用いた解析により、TCR 刺激に対して高いサイトカイン産生能を有する CXCR3^{high} NP CD8 T 細胞がヒトにも存在することが明らかとなった。マウスと同様、その割合は CD8 T 細胞中の NP の割合と逆相関を示すことが確認された。</p> <p>以上の研究は免疫老化のメカニズムの解明に貢献し、加齢によって増加する慢性炎症性疾患の研究に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 1 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降